

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. H. v. Meyenburg)

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. Zollinger

**Durch Fremdserum erzeugte
experimentelle Myocarditis und ihre Beziehungen
zur menschlichen Myocarditis bei Eigeneiweißzerfall**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

Herbert Fritzsche

von Zürich und Oberengstringen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg



Zürich 1949

Dissertationsdruckerei Leemann AG.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507215_0012

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. v. Meyenburg)

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. H. Zollinger

**Durch Fremdserum erzeugte
experimentelle Myocarditis und ihre Beziehungen
zur menschlichen Myocarditis bei Eigeneiweißzerfall**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

Herbert Fritzsche

von Zürich und Oberengstringen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg



Zürich 1949

Dissertationsdruckerei Leemann AG.



Einleitung

Unsere ersten Kenntnisse über entzündliche Vorgänge im Herzmuskel beruhen im wesentlichen auf den 1842 veröffentlichten Forschungen *Virchows* über die parenchymatöse Myocarditis. Er beschreibt darin Veränderungen der Herzmuskelfasern selbst, wie sie im Verlaufe schwerer Infekte, Diphtherie, Typhus, Scharlach, zur Beobachtung gelangen.

Vor 50 Jahren haben *Fiedler-Schmorl* im Gegensatz dazu den Begriff der akuten interstitiellen Myocarditis aufgestellt und damit ein wichtiges Krankheitsbild klinisch und pathologisch-anatomisch, nicht aber in ätiologischer Hinsicht definiert. In der Folge sind im Verlaufe wohl sämtlicher Infektionskrankheiten akute interstitielle Myocarditiden beobachtet und aus *Fiedlers* Gruppe unbekannter Ätiologie herausgeschält worden (*Saphir*). *Scherf* und *Boyd* behaupten zu Recht, daß bei der Vielzahl von Infekten die meisten Individuen während ihres Lebens irgendwelche entzündlichen Veränderungen des Herzmuskels durchzumachen hätten. Die sehr ausgebauten klinischen Untersuchungsmethoden bestätigen heute wohl diese Folgerungen. Wenn immer wieder die Verdienste *Fiedlers* gewürdigt werden, dann meist im Zusammenhang mit jenen unvermittelt auftretenden, akut zum Tode führenden isolierten Myocarditiden, denen wir auch heute in ätiologischer Hinsicht oft noch ebenso ratlos gegenüberstehen, wie *Fiedler* selbst. Die akute interstitielle Myocarditis *Fiedlers* ist heute somit ein vor allem durch das Fehlen ätiologischer Vorstellungen gekennzeichneteter Begriff. Diese in der ätiologischen Einteilung der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen immer noch bestehende Unsicherheit berechtigt, in der vorliegenden Arbeit auf Ätiologie und Pathogenese einer besonderen Gruppe von Herzmuskelerkrankungen einzugehen. Es stellt sich uns die Frage, ob Eiweißkörper auf toxischem Wege unter Ausschluß infektiöser Momente Myocarditiden auslösen können. Zur Lösung dieser Aufgabe wurden erstens die im folgenden beschriebenen Tierversuche ausgeführt. In zweiter Linie werden aus der Literatur bekannte Fälle endogener Myocarditis beim Menschen zum Vergleiche herangezogen.

Tierversuche

Die Versuche führte größtenteils Dr. *Zollinger* aus, zum Teil wurden sie von mir wiederholt. Sie dienten ursprünglich dem Studium der durch Eiweißkörper erzeugten interstitiellen Nephritis.

Zur Verwendung gelangten 41 Kaninchen von 1200—2000 g Gewicht. Sie wurden mit frischem Gras und Hirse, die Tiere 112, 122 und 128 mit Heu, Bodenrüben und Hirse gefüttert. 16 Tiere gingen z. T. vor, teilweise während der Serumbehandlung an einer interkurrenten Erkrankung, Pseudotuberkulose (*Bacterium pseudotuberculosis rodentum*), zugrunde. Zur Beurteilung dienten somit 25 Tiere. Sie erhielten in 1—2-tägigem Intervall intravenös 7—12 ccm Schweineserum. Letzteres verdanken wir dem Hygiene-Institut Zürich. Die Tiere zeigten auf die Injektionen meist keinerlei direkte Reaktion, bei einzelnen beobachtete man eine beschleunigte Atmung, die Tiere streckten sich etwas und lösten spontan Urin. Dieses Verhalten war jedoch die Ausnahme und mag mit der etwas raschen Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen zusammenhängen. Eigentliche Schockzustände wurden nicht beobachtet. Anfänglich nahmen die Tiere während 1—2 Wochen an Gewicht zu, später stellten sich Gewichtsverluste von 200—300 g ein, schwere Abmagerung war meist ein Zeichen einer interkurrenten Infektion. Einzelne Tiere, z. B. 131 und 156, zeigten trotz dauernder Serumzufuhr sehr guten Allgemeinzustand und Gewichtszunahme, 156 hat während 132 Tagen in 100 Injektionen ca. 670 ccm Schweineserum erhalten und dabei 1200 g an Gewicht zugenommen. Die Präcipitation gegen Schweineserum ergab bei diesem Tier einen Titer von 1 : 1000 bis 1 : 10000. Bei mehreren Tieren wurden Herzblutkulturen angelegt, sie zeigten kein Wachstum. Die Tiere sind trotz der von *Zollinger* beschriebenen Nierenveränderungen nicht urämisch eingegangen, was anhand der Rest-N-Kontrollen gezeigt werden konnte. 8 Tiere sind spontan ad exitum gekommen, die übrigen wurden nach verschieden langer Serumapplikation durch Nackenschlag, z. T. durch Luftembolie getötet.

Bei der Sektion zeigten die Herzen makroskopisch keine deutlichen Veränderungen. Bei der Beschreibung der histologischen Be-

funde befassen wir uns vorwiegend mit der Entwicklung der Infiltrate. Zur Beurteilung verwendeten wir Gefrier- und Paraffinschnitte, die nach den üblichen Methoden, z. T. nach Romanowsky gefärbt wurden.

Histologische Befunde

Nach 24 Std. lassen sich keine Veränderungen feststellen (Tiere 104 und 105).

Nach 48 Std. (Tier 186) sind die Veränderungen noch sehr spärlich. Auffällig ist der Reichtum an Eosinophilen. Sie liegen subendocardial, perivaskulär und reichlich intrakapillär. Perivaskulär erscheint das adventitielle Gewebe etwas zellreicher, es finden sich vereinzelt unscharf begrenzte Zellen mit plumpspindeligen, hellen Kernen mit locker angelegtem Chromatin.

Nach 4 Tagen sind die Veränderungen ebenfalls gering. Perivaskulär finden sich etwas reichlicher Zellformen mit kleinem rund-

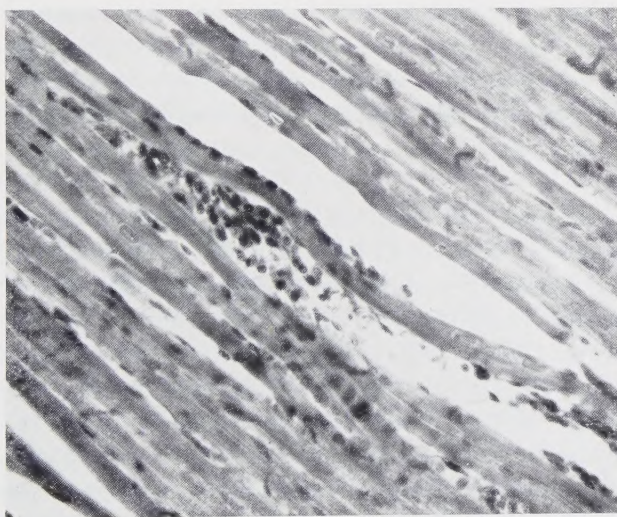


Abb. 1. Tier 190. Vergr. 180. H.-E. 4 Tage Serumzufuhr. Perivaskulär angeordnete Zellen mit kleinem rundlichem, chromatinreichem Kern

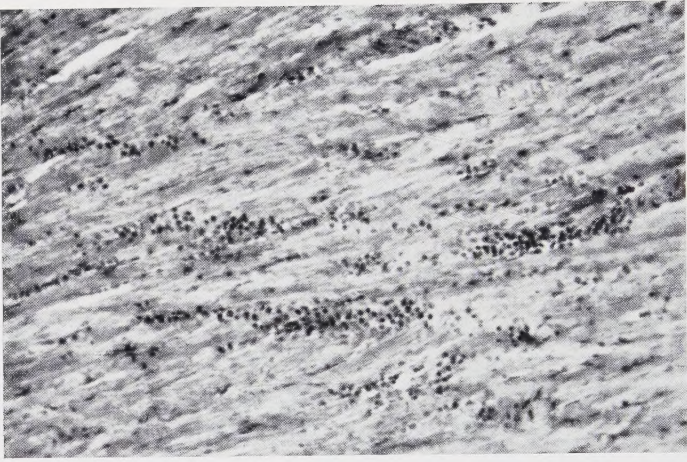


Abb. 2. Tier 189. Vergr. 90. H.-E. Interstitielle Myocarditis nach 7 Tagen Serumzufuhr

lichem, chromatinreichem Kern (Tier 190, Abb. 1). Ein weiteres Tier (185) läßt hingegen Veränderungen am Herz vermissen.

Nach 6 Tagen sind die entzündlichen Veränderungen nicht wesentlich ausgesprochener und nicht prinzipiell verschieden. Subendocardial stellenweise auffallender Kernreichtum. Die Kerne sind längsoval, wechselnd chromatinreich und zeigen einzelne Mitosen (Tier 188).

Nach 7 Tagen (Tiere 112, 122, 128, 189) findet man erstmals das Bild einer interstitiellen Myocarditis (Abb. 2). Histiocyten sind nur noch spärlich vorhanden. Es überwiegen die kleineren rundlichen Zellformen mit rundlichem Kern und schmalem Protoplasmasaum (Lymphocyten). Neben sehr zahlreichen, mehr unregelmäßig gebauten Zellen mit deutlich basophilem Protoplasma und rundlichen, etwas helleren Kernen finden sich nun einzelne typische Plasmazellen. Auf die Deutung der ersterwähnten Zellform wollen wir nicht näher eingehen. *Epstein* hat sie zweckmäßig als „große Basophile“ bezeichnet. Mitosen sind nicht selten. Zwischen den Infiltratzellen finden sich mikrocytenähnliche, kugelige Gebilde. Besonders deutlich sind die subendocardialen Wucherungen, sie liegen herdförmig

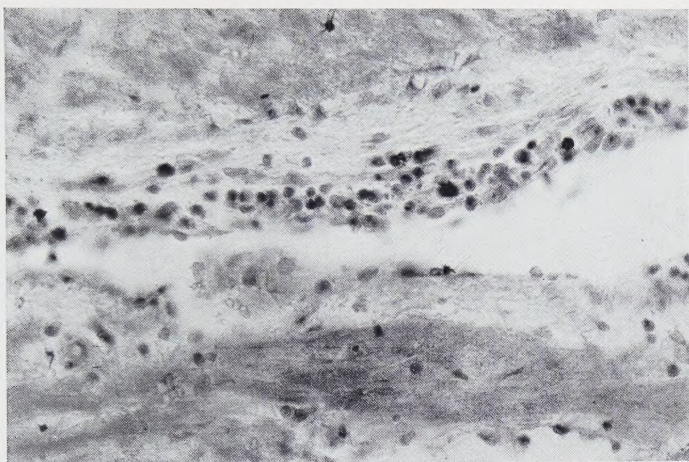


Abb. 3. Tier 122. Vergr. 180. Sudan. 7 Tage Serumzufuhr. Subendocardiale Ansammlung von Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen. Zahlreiche Zellen mit körneligen sudanpositiven Einschlüssen

verteilt im gesamten Endocard, auch an den Klappen. Der endotheliale Überzug erscheint intakt, die Zellen teils kugelig lumenwärts vorspringend. Subendocardial finden sich Zellen mit großem hellem, rundlichem Kern, wenig Lymphocyten und Plasmazellen. Zahlreiche Zellen enthalten körnelige sudanpositive Einschlüsse (Abb. 3).

Andere Tiere (182, 114, 128) zeigten am 7., 9. und 10. Tage viel geringere, rein perivaskulär angeordnete Infiltrate.

Mit 11 Tagen (Tier 184) viel schwerere, auch prinzipiell andere Veränderungen: Die Muskelfasern scheinen aufgelockert, über größere Abschnitte erscheinen sie schmal und blaß, dazwischen reichlich Fibrocyten, jedoch nur vereinzelt kollagene Fibrillen. Die Infiltrate gleichfalls aufgelockert und diffus verteilt.

12 Tage: Tier 149 stirbt spontan, das Herz zeigt nur sehr spärliche perivaskuläre Infiltrate. Bei Tier 150 ist die rechte Kammer deutlicher betroffen, die Infiltrate sind nicht imposant, mehr diffus verteilt. Nacktkernige Lymphocyten überwiegen. Zwischen den etwas aufgelockerten Muskelfasern reichlich plumpe und spindelige Fibrocyten, mit ihnen verlaufen teils ziemlich breite kollagene

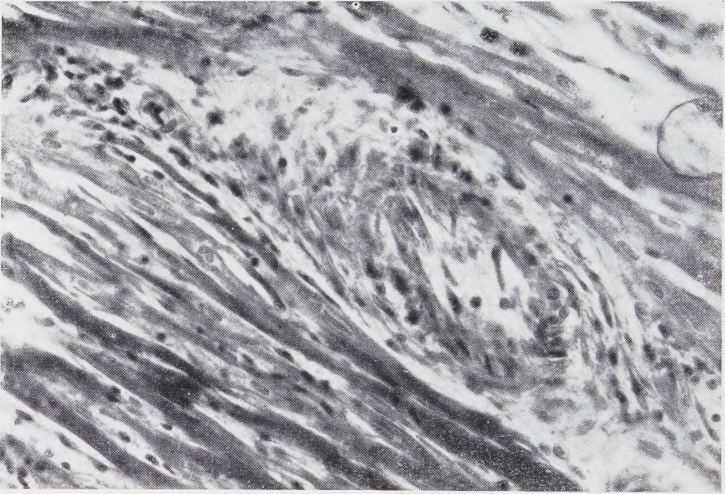


Abb. 4. Tier 153. Vergr. 180. H.-E. 14 Tage Serumzufuhr. Arteriole mit verdickter, aufgelockerter Wandung, Zellen unruhig angeordnet

Faserzüge. Subendocardial und perivaskulär sind sie besonders deutlich ausgebildet.

Mit 13 Tagen (Tier 183) herdförmige Fibrocytenwucherungen, an andern Stellen perivaskuläre Infiltrate, wie sie bereits nach 7 Tagen zur Beobachtung kamen.

Mit 14 Tagen sind die Veränderungen bei 2 Tieren (152 und 170) eher gering, beim dritten (153) finden sich besonders ausgesprochene Gefäßveränderungen. Die Wandungen scheinen aufgelockert, die Zellen unruhig angeordnet, teils radiär gestellt. Die Faserzüge sind breit, verquollen (Abb. 4).

Am 20. Tage (191) spärliche diffuse Infiltration, an einer Stelle herdförmige subendocardiale Zellwucherung, das Endothel mit Fibrin und Thromben belegt (Parietalendocarditis). Das Tier ist jedoch spontan verendet, eine Superinfektion ist wahrscheinlich. Wir wollen deshalb von einer Interpretation absehen.

Die Tiere 124 und 125 zeigten am 21. Tage und Tier 135 am 32. Tag mit Pferdeserum viel weniger deutliche Veränderungen, eine Feststellung, die für seine geringere Toxizität sprechen würde.

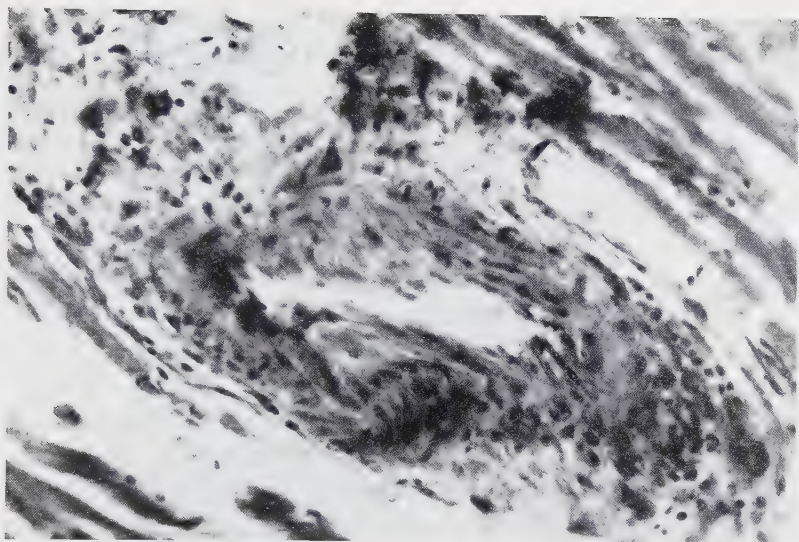


Abb. 5. Tier 171. Vergr. 180. H.-E. 24 Tage Serumzufuhr. Schwere proliferative Gefäßreaktion. Herdförmige Endothelzellwucherungen, adventitiell Lymphocyten und Makrophagen

Mit 22 Tagen (Tier 179) überwiegt die produktive Gefäßwandentzündung wie bei 153, aber weniger ausgesprochen.

Am 24. Tage (171) schwere proliferative Gefäßreaktionen. Die Wandungen sind teilweise verquollen, verdickt, das Lumen eingeengt, die Endothelzellen herdförmig gewuchert. Große mononucleäre Zellformen sind z. T. palisadenförmig angeordnet. Adventitiell liegen vereinzelte Lymphocyten und Makrophagen (Abb. 5).

Mit 60 Tagen (Tier 180) fehlen infiltrative Prozesse fast vollständig, einzig subepicardial liegen lockere Ansammlungen aus Lymphocyten und Plasmazellen. Das Tier starb suburämisch. Auch hier ist der rechte Ventrikel deutlicher verändert. Zwischen den auffallend schmalen Muskelfasern verlaufen straffaserige kollagene Bindegewebszüge und führen zu einer diffusen Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Die Gefäße sind dickwandig, um die Gefäße ein breiter hyaliner, infiltratfreier Bindegewebsmantel.

Nach 132 Tagen (Tier 156) findet sich lediglich spärliche perivaskuläre Hyalinose, im übrigen erscheint das Myocard unverändert.

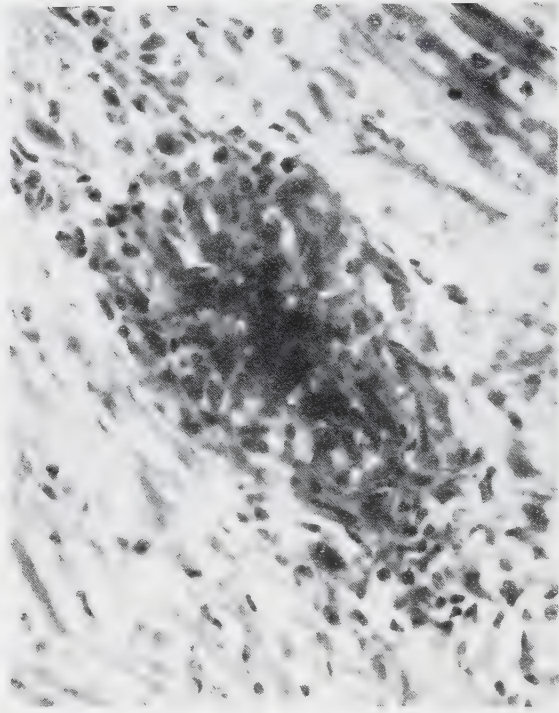


Abb. 6. Tier 160. Vergr. 360. H.-E. Herdförmiges Infiltrat mit zentraler Nekrose. 19 Tage Serumzufuhr und Pseudotuberkulose

Die an Pseudotuberkulose eingegangenen Tiere zeigen am Myocard stellenweise die gleichen oben erwähnten Veränderungen, teilweise wurden ja auch sie mit Schweineserum behandelt. Meist überwiegt jedoch eine prinzipiell andere Erscheinungsform myocarditischer Prozesse. Es finden sich herdförmige, vorwiegend leukocytaire Infiltrate, oft mit zentraler Nekrose. In der Peripherie locker angeordnet Lymphocyten, einzelne Plasmazellen und Histiocyten (Abb. 6). Diese letzteren Erscheinungen dürfen wohl mit ziemlicher Sicherheit von den ersteren getrennt werden, trotzdem uns Material von unbehandelten, an Pseudotuberkulose eingegangenen Tieren zum Vergleiche fehlt.

Besprechung der experimentellen Ergebnisse

Es ist uns somit gelungen, beim Kaninchen mit fortgesetzten Schweineseruminjektionen in hohen Dosen eine perivaskuläre, teils diffuse interstitielle Myocarditis zu erzeugen. Zusammenfassend läßt sich die Entwicklung der Infiltrate folgendermaßen beschreiben:

Die ersten Veränderungen finden sich nach 48 Stunden. Sie bestehen in einer Reaktion des adventitiellen Gewebes, im Auftreten großer blaßkerniger Zellformen. Wir nehmen an, daß hier mesenchymale Zellen proliferieren. In stets steigender Zahl finden sich cytoplasmareiche Lymphoide und große basophile Zellen, die allmählich durch Lymphocyten und Plasmazellen ersetzt werden. Gleichzeitig werden vereinzelte Mitosen beobachtet. Die vielen schwer zu klassifizierenden Übergangsformen lassen die Annahme, daß diese Zellen an Ort und Stelle gebildet werden können, berechtigt erscheinen. Auf diese Streitfrage einzugehen, erlaubt uns das vorliegende Material nicht.

Nach 7 tägiger Serumapplikation findet sich erstmals das Bild der interstitiellen Myocarditis. Individuelle Unterschiede von Tier zu Tier jener Serie haben wir hervorgehoben. Eosinophile Zellen wurden nach zwei und acht Tagen, d. h. nur in zwei Fällen, reichlich beobachtet. Ein gesetzmäßiges Auftreten ist somit nicht festzustellen. Wir messen dieser Tatsache für die Beurteilung, ob unsere Veränderungen allergischer Natur seien oder nicht, keine große Bedeutung zu, denn die Eosinophilie ist beim Kaninchen ohnehin ein häufiges Vorkommnis.

Vom 6. Tage an finden sich auch subendocardiale Zellwucherungen, besonders am parietalen Endocard, stellenweise auch an den Klappen. Die letzteren wurden aber nicht systematisch untersucht. Die Wucherungen zeigen histiocytäre und monocytäre Zellformen, später Lymphocyten und Plasmazellen. Bei einzelnen Tieren enthalten die Zellen sudanpositive Einschlüsse, die Zwischensubstanz erscheint vermehrt. Wir werden später darauf zurückkommen. Hier schon möchten wir aber betonen, daß parallel mit den an der Gefäßadventitia beobachteten Vorgängen eine subendocardiale Mesenchymaktivierung und Zellproliferation festzustellen ist.

Die Infiltratbildung, d. h. das Auftreten interstitieller myocarditischer Veränderungen, erreicht zwischen dem 7. und 11. Versuchstag ihr Maximum. Später bilden sich die Infiltrate zurück, die Zellen verschwinden wohl in die Blutbahn. Die Durchwanderung ist an unserem Material nicht sicher nachzuweisen. Aus dem bekannten Auftreten solcher Zellformen im strömenden Blut ist dieser Vorgang jedoch anzunehmen. Am 11. und 12. Tag finden sich erstmals Fibroblasten, Fibrocyten und sehr feine kollagene Faserzüge. Letztere zeigen erst am 15. Tage subendocardial und perivaskulär deutliche Entwicklung. Vom 12. bis 24. Tag überwiegen teilweise schwere produktive Entzündungen der Gefäßwandschichten.

Besondere Bedeutung ist der Tatsache zuzuschreiben, daß die 3 Tiere, die während zwei bis vier Monaten große Serummengen erhielten, keine oder nur ganz geringfügige Veränderungen am Myocard erkennen ließen. Dies spricht gegen die Annahme einer erheblichen primären Giftigkeit des Schweineserums. Aus dem Auftreten und Verschwinden entzündlicher Veränderungen darf geschlossen werden, daß die beschriebenen infiltrativen Vorgänge fast spurlos ausheilen können. Am einzelnen Tier ist dies nicht zu beweisen, aber aus der ganzen Versuchsreihe, die einem Längsschnitt im Ablauf der entzündlichen Vorgänge gleichkommt, ist dies anzunehmen. Es mag interessieren, daß wir unter den perivaskulären Infiltraten zwar keine typischen Aschoff'schen Granulome, wohl aber einzelne mit ihnen vergleichbare Knötchen fanden. Auf die sehr umstrittene Interpretation der Aschoff'schen Granulome können wir hier jedoch nicht eingehen (*Klinge, Vaubel, v. Albertini-Grumbach, Rich, Moore, Mc Keown, Moore-Waugh*).

Wir haben uns bis jetzt mit den Veränderungen am anatomischen Substrat befaßt. Im folgenden stellen wir uns die Frage nach der Wirkungsweise des in so großen Mengen eingebrachten Schweineserums. Bei der eingehaltenen Versuchsanordnung ist mit recht komplizierten Vorgängen zu rechnen. Zumindest haben wir uns mit einer möglichen toxischen Eiweißwirkung, ferner mit allergischen bzw. hypersensitiven Vorgängen zu befassen.

Für eine direkte Schädigung ließen sich die bei unsern Tieren nach kurzer Zeit auftretenden pathologischen Urinbefunde, Albuminurie und Cylindrurie, aufführen. Am Myocard konnten wir sie

nicht verifizieren, parenchymatöse Veränderungen konnten wir nicht beobachten, EKG-Kontrollen fehlen uns. Die Toxicität des Serums ist, verglichen mit bakteriellen Giften, offenbar eine viel geringere, dies, obwohl wir absichtlich Schweineserum in recht hoher Dosierung verwendeten.

Wir sind, was Abbau und Elimination artfremder Eiweißkörper betrifft, weitgehend auf Mutmaßungen angewiesen. *E. Abderhalden* konnte zeigen, daß sich 1—2 Tage nach Zufuhr eines fremden Proteins im Serum und im Urin echte proteolytische Fermente nachweisen lassen. Er spricht von Abwehrfermenten, sie sind art- und organspezifisch und zeigen gleiche Chemospezifität wie die Antikörper. Der Körper verfügt bei der Elimination körperfremder Eiweißstoffe offenbar über verschiedene Möglichkeiten. Die chemische Differenzierung solcher Abbauvorgänge stößt zur Zeit noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten und verwehrt uns den Einblick in diese komplizierten Vorgänge. Es ist aber anzunehmen, daß die drei lange überlebenden, offenbar gegen Schweineserum immun gewordenen Tiere die Möglichkeit hatten, artfremdes Eiweiß zu hydrolisieren und dem Stoffwechsel zuzuführen.

Mehr Beachtung verdient eine mögliche allergische Reaktion. Wir verstehen darunter gemäß der ursprünglichen Definition von *Pirquet* die Summe aller durch ein Antigen ausgelösten hypersensitiven und immunisatorischen Vorgänge. Schweineserum hat als artfremdes Eiweiß in erster Linie antigene Wirkung, die Bedingungen für allergische Reaktionen sind somit erfüllt. Der Einwand, daß nach täglichen Injektionen und der damit verbundenen dauernden Desensibilisierung die hypersensitive Komponente zu vernachlässigen sei, ist nur bedingt richtig. Wohl werden dadurch Schock und stürmische Gewebsreaktionen vermieden, nicht jedoch die Antigen-Antikörper-Reaktion als solche. Daß tatsächlich Antikörper gebildet werden, zeigt der bei der Präcipitation gefundene hohe Titer. Wenn wir auch nicht über systematisch durchgeführte serologische und intradermale Tests verfügen, müssen wir heute doch annehmen, daß bei Verwendung von artfremdem Serum allergische Vorgänge die Entstehung der beobachteten entzündlichen Herzmuskelveränderungen zumindest begleitet haben. Kritisch betrachtet können wir allerdings kausale Beziehungen nicht belegen.

Das eigenartige Entzündungsmaximum vom 7.—11. Tag, das spätere Zurücktreten zellulärer Reaktionen trotz fortgesetzter Serumapplikation und das wahrscheinlich beinahe restlose Ausheilen — von Ausnahmen sekundär zerstörter Parenchymbezirke abgesehen — sprechen sehr für die hypersensitive Genese. Die großen individuellen Unterschiede, die aufgezeigt wurden, sind mit dieser Auffassung auch besser vereinbar als mit der toxischen Ätiologie, die doch mit der Applikationsdauer linear zunehmende Schädigungen und reparative Vorgänge erwarten ließe.

Zusammenfassend gelange ich in der Deutung der nach Fremdseruminjektionen aufgetretenen infiltrativen Myocardveränderungen zu folgender Vorstellung: Die spärlichen morphologischen Veränderungen in den ersten vier Tagen entsprechen der Reaktion eines normergischen Tieres auf ein relativ giftiges Fremdserum. In der Folge verfügt der Organismus zur Antigenfixierung — die Antigenwirkung steht vermutlich im Vordergrund — über verschiedene Möglichkeiten. Nach der sich einstellenden Sensibilisierung (5.—11. Tag) erfolgt die Zerstörung und Lokalisation des Antigen im Verlaufe einer hypersensitiven Reaktion. Sie führt in verschiedenen Organen zu entzündlichen Reaktionen des Gefäßbindegewebsapparates, im besonderen zur Bildung einer allergischen, in diesem Falle hypersensitiven Myocarditis. Bei längerer, 2—4wöchiger Serumapplikation bei wahrscheinlich steigendem Immunitätsgrad mögen die beschriebenen Gefäßprozesse als Ausdruck der zellständigen Antigen-Antikörperreaktion gelten. Mit dem weiteren Abnehmen hypersensitiver Gewebsreaktionen erreicht das Tier den höchsten Grad der Immunität. Das eingebrachte Antigen kann somit ohne morphologisch wahrnehmbare Reaktion gebunden werden. Nur so können wir uns die Tatsache erklären, daß eines der Tiere (154) 100 Injektionen mit gesamt 670 ccm Schweineserum spielend ertrug. Wir finden hier also ein sehr schönes Beispiel des von *Pagel* und anderen beschriebenen dissoziierten Verhaltens der beiden Allergie-Komponenten Hypersensitivität und Immunität. Die hypersensitive Gewebsreaktion tritt zurück, je mehr das Antikörperbildungsvermögen und damit die Immunität zunehmen. Nur vereinzelte Tiere haben diesen Idealzustand erreicht; wie erwähnt ist eine Reihe spontan eingegangen. Die individuellen Unterschiede

erklären sich durch das von Tier zu Tier verschiedene Antikörperbildungsvermögen und durch andere Zufälligkeiten.

Die Annahme, daß die beschriebenen entzündlichen Herzmuskelveränderungen Folge hypersensitiver Reaktion seien, führt zu einer prinzipiell anderen Ansicht, als sie *Zollinger* in der Arbeit über interstitielle Nephritis vertritt. Er ist der Ansicht, „daß die perivaskulären Infiltrate in den Nieren durch direkte Einwirkung der in der Gewebsflüssigkeit und vor allem in der Lymphe enthaltenen pathologischen Eiweißkörper bedingt sein müssen“. Diese Feststellung beruht unter anderem auf den in der Gefäßadventitia beobachteten Phagocyten mit tropfenförmigen Einschlüssen. Wenn im Gegensatz dazu bei den gleichen Tieren die Herzuntersuchung zur Annahme allergisch hypersensitiver Mechanismen führt, so mag die verschiedene funktionelle Beanspruchung der untersuchten Organe an dieser Differenz schuld sein. Die Nieren zeigen durch ihre vielseitigen Organfunktionen zu den eingebrachten Eiweißkörpern andere Relationen als das Herz, das Zentrum des Kreislaufapparates, an dem sich hypersensitive Reaktionen in erster Linie manifestieren. Tatsächlich findet sich in unserem Material kaum ein Organ, an dem geringfügige infiltrativ entzündliche Vorgänge im Bereich des Gefäßbindegewebsapparates nicht zu beobachten wären. Die Beteiligung des Herzmuskels steht aber meist im Vordergrund, was von großer praktischer Bedeutung ist. Zahlreiche Forscher sind auch den dafür verantwortlichen Bedingungen nachgegangen. Es fehlt somit nicht an Versuchen, die allergische Reaktion durch besondere Versuchsanordnung ins Herz zu lokalisieren. *Kallos* erreicht dies Ziel mit gleichzeitigen Koffeininjektionen, *Auer* mit der Lauftrommel. An anderen Organen wirkten sich Entnervung, Wärme und Kälte lokalisierend aus. Die Unterschiede sind aber immer gradueller Natur. Bei uns mögen die großen, täglich zugeführten Flüssigkeitsmengen und die damit verbundene Kreislaufbelastung in ähnlicher Weise gewirkt haben.

Eine bedeutende Rolle spielt die interkurrente Infektion. Von den 25 Versuchstieren sind 8 spontan eingegangen, 5 davon zwischen dem 12. und 20. Versuchstag. Einige wurden in sehr schlechtem Allgemeinzustand getötet. Die beschriebene Myocarditis ist nur bei wenigen derart ausgedehnt in Erscheinung getreten, daß sie als

Todesursache gewertet werden könnte. Wie *Zollinger* gezeigt hat, sind die Tiere auch nicht urämisch gestorben. So konnte bei mehreren Tieren bei der Sektion eine interkurrente Infektion gezeigt, bei vielen nicht ausgeschlossen werden. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diese Neigung zu Infekten z. T. mit unserer Serumapplikation und mit der meist damit verbundenen Verschlechterung des Allgemeinzustandes in Zusammenhang bringen. Sie findet ihre Erklärung in der Störung des biologischen Gleichgewichtes, im Verhältnis zwischen Makroorganismus einerseits und Commensale-Parasit andererseits. Diese negative Schwankung in den Abwehrverhältnissen disponiert zur endogenen Infektion (*v. Albertini-Grumbach*). *Nicolle* hat schon frühzeitig auf ähnliche, mit unseren vergleichbare Zusammenhänge hingewiesen. Er hat im Tierversuch gezeigt, wie durch exogene bakterielle Infekte das Auftreten bestimmter endogener Krankheiten gefördert wird. Das zweite Krankheitsgeschehen ist oft für Tierart und Art des ersten Infektes typisch. Für das Meerschweinchen nennt er im besonderen die Superinfektion mit Pseudotuberkulose. Er bezeichnet diese Erreger als „microbes de sortie, des parasites latentes qui se réveillent“. Wir dürfen wohl annehmen, daß, obschon unbelebte Antigene die Stelle des primären Infektes einnehmen, auch in unserem Fall die Bedingungen für das Auftreten der microbes de sortie erfüllt sind.

Versuche anderer Autoren

Es kann hier nicht Aufgabe sein, auf die sehr zahlreichen Arbeiten, die sich mit experimentellen Myocarditiden befassen, im einzelnen einzugehen. Da sie zudem ganz verschiedenen Fragestellungen dienten und immer wieder unter anderen Voraussetzungen durchgeführt wurden, wären Vergleiche auch nur bedingt möglich.

Die Großzahl der Untersucher hatte das Studium der allergischen Myocarditis zum Ziel. Eine besondere Gruppe gliedert sich um die Rheumalehre von *Klinge* und um die Interpretation der Aschoff'schen Knötchen. Besonders umstritten ist die Frage, ob zu deren Entwicklung eine bakterielle Streuung (*v. Albertini-Grumbach*) Bedingung sei, oder ob unbelebte Antigene auch auslösend sein

könnten. Die letztere Ansicht wird von *Rich* und von *Moore* neuerdings wieder verfochten, besonders auf Grund der großen klinischen Ähnlichkeit der experimentellen Serumkrankheit mit dem Rheumatismus verus. Wir können darauf nicht eingehen. Die von diesen Autoren beigegebenen Abbildungen sind unseren Befunden viel ähnlicher als denjenigen bei echter rheumatischer Myocarditis.

Kyser beschreibt, wie experimentelle Serummyocarditis durch Antihistaminpräparate günstig beeinflußt werden kann.

Rich, sowie *Berner* zeigen außerdem, daß auch durch Sulfonamide im Laufe einer hypersensitiven Reaktion Myocarditis erzeugt werden kann. Gesunde Tiere lassen sich durch Chemotherapeutica zwar nicht ohne weiteres sensibilisieren. Die eingebrachten Stoffe müssen vorerst mit Plasmaprotein eine Verbindung eingehen, erst diesem Produkt kommt antigene Wirkung zu. Dieses Beispiel zeigt, wie vorsichtig die Wirkungsweise primär nicht antigenen Stoffe beurteilt werden muß, dies im besonderen beim Versuch, eine Hypersensitivitätsreaktion auszuschließen. Der resultierenden entzündlichen Reaktion liegt aus diesen Gründen wahrscheinlich kein prinzipiell anderer Vorgang zu Grunde, ob nun Antigene oder Schwermetalle, Farbstoffe oder Medikamente Verwendung finden, also Stoffe, denen eventuell sekundär Antigen-Charakter zukommen kann. So ist es nicht erstaunlich, daß *Heinlein* bei Verwendung von Caseosan, Pferdeserum, abgetöteten Shigakulturen, aber auch mit kolloidalen Metallen, Trypanblau und Siliquid, ähnliche lymphoplasmazelluläre und histiocytäre Infiltrate im Myocard beobachtete. Meist überwiegen jedoch die parenchymatösen Schäden in Herz und Nieren. Weitere Versuche stammen von *Bruun*, *Junghans*, *Meessen* und anderen.

Bei der Erwähnung dieser experimentellen Herzmuskelerkrankungen wollen wir uns immer bewußt bleiben, daß die zellulär infiltrativen Prozesse z. T. sehr geringfügig sind und, verglichen mit der praktischen Histopathologie, den Namen Myocarditis vielfach nicht verdienen. Wesentlich ist aber, daß viele Autoren mit den verschiedensten Noxen Veränderungen am Myocard beschrieben, die den unseren weitgehend entsprechen. Diese Beobachtung ist dahin zu interpretieren, daß der hypersensitiven Reaktion morphologisch kein spezifisches Bild zukommt. Die durch blutfremdes

Eiweiß erzeugte interstitielle Myocarditis läßt sich aus ihrem morphologischen Bild allein in der Regel nicht von infektiösen Formen unterscheiden.

Dietrich, Siegmund u.a. studieren die Endocarditiden und Thrombose auslösenden Faktoren und besonders die histologischen Frühveränderungen. Sie beschreiben die durch lange Vorbehandlung mit Caseosan, Histamin, Pferdeserum und Vaccinen auftretende Reaktion am „resorptiv beanspruchten“ Klappenendothel. Sie folgern, „die Änderung des Protoplasmazustandes der Zellen, d.h. die gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Klappengewebes durch Beanspruchung seiner resorptiven Leistungsfähigkeit sind Vorbedingung für das Haften der Keime, die als Erfolgsinjektion eingebracht werden“. Sie messen somit der Vorbehandlung mit Eiweißstoffen bei der Entstehung von experimentellen Endocarditiden und Thrombosen große Bedeutung bei, indem an den erwähnten Stellen das Haftvermögen für Mikroorganismen begünstigt werde.

Wir haben erwähnt, daß die oft nur geringfügigen Infiltrate in mehreren Organen beobachtet wurden und daß sie primär subendotheliale und perivaskuläre Anordnung zeigten. Dieser Vorgang wurde als Mesenchymproliferation bezeichnet, es handelt sich bei diesen Zellen um wuchernde Elemente des RES. Eine Reihe von Autoren (*Siegmund, Domagk, Bieling, Klinge, Bruun*) zeigen nun, daß immunisatorische Prozesse mit solchen zellulären Wucherungen einhergehen können. *Payel* arbeitet mit Schweineserum und hält die beschriebenen Infiltrate als typisch für Sensibilisierung mit Schweineserum. *Epstein* sensibilisiert Tiere und untersucht sie im Moment des höchsten Antikörpergehaltes, er findet gleiche Verhältnisse. *Markoff* beschreibt die plasmazelluläre Reaktion bei der Serumkrankheit.

Haurowitz u.a. zeigen, daß bei der Immunisierung außer der beschriebenen Sprossung des RES auch eine Vermehrung der Serunglobuline auftreten kann. Von ihnen sind 10—35% mit dem homologen Antigen fällbar. Es handelt sich somit um Antikörper. Der Rest der neugebildeten Serunglobuline entsteht durch unspezifische Reizwirkung des verwendeten Antigens. Die Bildung der normalen Serunglobuline wie auch der Antikörper und der erwähnten, nicht spezifisch fällbaren Globuline soll im RES vor sich gehen,

das ja die beschriebene reaktive Zellwucherung zeige. Während in all den Versuchen dem RES eine dominierende Stellung eingeräumt wird, wird heute, wie schon früher durch *Aschoff*, *Sternberg*, die Bildung der spezifischen Antikörper wieder eher den Lymphocyten zugeschrieben (*v. Albertini*, *Selye*, *Ehrlich*, *Harris*, *Cope* und *Rosenfeld*).

Zusammenfassend glauben wir feststellen zu dürfen, daß bei vielen Vorgängen, die den Organismus zu Speicherung, Entgiftung und Abbau eingebrachter Fremdstoffe zwingen, geringfügige perivaskuläre und subendotheliale Zellsprossung und Infiltratbildung beobachtet werden kann. Wir sehen darin den morphologischen Ausdruck gesteigerter Aktivität der wohl in sinnvollem Synergismus (*v. Albertini*) an diesen Vorgängen beteiligten Systeme. Zur allergischen oder, besser gesagt, zur hypersensitiven Gewebsreaktion sind nur fließende, quantitative Übergänge anzunehmen. Wir kennen die Bildung spezifischer Antikörper in diesem Zusammenhang als unbedingte Voraussetzung. Sie ist aber nur eine wohl interessante und gut studierte Teilleistung des retikuloendothelialen und lymphatischen Apparates. Die durch Stoffe nicht antigenen Charakters, d. h. auf einen sogenannten unspezifischen Reiz hin erfolgte Globulinbildung weist auf eine Reihe ungeklärter Geheimnisse im Funktionsstoffwechsel der erwähnten Systeme hin. Unsere mit antigen wirkendem Fremdserum durchgeführten Experimente sind aber für das Studium solcher Vorgänge keine ausreichende Grundlage.

Wir werden uns im folgenden mit den Auswirkungen nicht antigen wirkender Eiweißkörper zu befassen haben. Wir erinnern uns aber dabei, daß im Tierexperiment mit einer Großzahl verschiedenster Stoffe im Herzmuskel zellulär infiltrative Vorgänge erzeugt werden können; je weniger es sich dabei um spezifische Antigene handelt, desto geringer ist deren Ausmaß.

Zur Frage der endotoxischen Myocarditis

Wie eingangs erwähnt, hatten die mit Fremdserum ausgeführten Versuche das ursprüngliche Ziel, eine endogene Schädigung durch Eiweißkörper nachzubilden. Die Versuche sind aber infolge Koinzidenz mit hypersensitiven Prozessen in dieser Hinsicht nicht schlüssig. Wir fügen deshalb in gedrängter Form die aus der Literatur bekannten Ergebnisse zu dieser Frage an.

Allgemeine Auswirkungen beim Zerfall körpereigener Eiweißstoffe

Um die bei Verwendung antigen wirkender Körper auftretende Fehlerquelle zu umgehen, haben *Heinlein-Muschallik*, sowie *Eickhoff* körpereigenes Serum zu ihren Versuchen verwendet. Auch damit finden sich am Herzmuskel reaktive Zellvermehrung in den Interstitien, Infiltrate aus Adventitiazellen und Lymphocyten, Veränderungen an Gefäßen und Endocard, gleichzeitig Vermehrung der Gesamteiweiße und Ansteigen der Globulin- und Fibrinogenfraktion, also gleiche Verhältnisse, wie bei Verwendung artfremden Eiweißes. Dies wohl, weil die Serumgewinnung bereits ein Vorgehen ist, das durch Denaturierung den Verlust der Spezifität mit sich bringen kann. So scheint die Feststellung *Jelins* berechtigt, daß Blut, sobald es aus den Bahnen austritt, zum Fremdstoff werde.

Erwähnung verdienen in diesem Zusammenhang die grundlegenden Arbeiten *Pfeiffers* über die Eiweißzerfallsvergiftung, die Studien *Bürgers* und *Grauhams* über die proteinogene Kachexie, sowie *Weichhardts* Lehre der Protoplasmaaktivierung. Bei letzterer beobachtet *Busson* proliferative Vorgänge am reticuloendothelialen System. *Seleye* hat solche Vorgänge unter den viel weiter gefaßten Begriff der „alarm reaction“ eingeordnet. Es sind dies allgemeine Reaktionsprinzipien, die erkennen lassen, daß proteinogene Stoffe, gleichgültig ob parenteral eingebracht oder endogen entstanden, protoplasmaaktive Stoffe sind. Die auch nach Einwirkung irgendeiner Noxe eventuell sekundär entstandenen Wirkstoffe sind im einzelnen noch nicht bekannt. Wir können auf diese Untersuchungen nicht näher eingehen. Im folgenden wollen wir aber kurz die in

der Literatur beschriebenen Herzmuskelveränderungen auf die Zugehörigkeit zu solchen Zustandsbildern hin untersuchen.

Myocarditis bei überstürztem Eiweißabbau?

Zollinger beschreibt besonders bei Hämolysetodesfällen interstitielle herdförmige Nephritiden, die vorwiegend durch Eiweißzerfall bedingt sind. Fälle mit positivem Herzbefund können wir hier nicht anfügen, auch Beobachtungen über Myocarditiden beim Crush-Syndrom, bei elektrischen Verbrennungen oder bei langdauernden kollapsartigen Zuständen fehlen uns.

Myocarditis bei Verbrennungen

Förster, Brenner, Kaufmann beschreiben tödlich verlaufende Myocarditiden bei Verbrennungen und bringen sie mit dem Eiweißzerfall zum Teil in Beziehung. Beim Durchsehen dieser Publikationen fällt auf, daß die Verschlechterung erst relativ spät nach dem Unfall manifest wird. Meist wird erwähnt, daß die Wundheilung — es handelt sich um kleinere Verbrennungen — gute Fortschritte gemacht habe, als unerwartet nach akuter Verschlechterung der Tod eintrat, im Fall von *Brenner* am 17. Tag, bei *Förster* zweimal am 28. Tag, bei *Kaufmann* bei abheilenden Brandwunden. Die Myocarditis gehört hier offenbar in ein zweites Krankheitsgeschehen, sie ist nicht mit dem toxischen Ödem an Leber und Nieren (*Zink, Gloggenieß*) zu vergleichen, sie tritt ja in einem Zeitpunkt in Erscheinung, da sich der Organismus von toxischen Schäden bereits erholt hat. Ätiologisch gesehen müssen wir also wohl andere, am ehesten infektiöse Momente verantwortlich machen. Dabei sei nicht in Abrede gestellt, daß eine primäre toxische Herzmuskelschädigung für solche Vorgänge eventuell im Sinne des viel umstrittenen Organotropismus (*Grumbach*) von Bedeutung sein kann. *Burky*, neuerdings *Schwentker* und *Comptoir* haben auf die Existenz solcher Mechanismen hingewiesen. Sie verwenden Augenlinsenproteine resp. Nierenemulsionen, körpereigene Stoffe nicht antigenen Charakters, die, durch Bakterientoxine zu Vollantigenen ergänzt, die Bildung

organspezifischer Antikörper veranlassen sollen. Ein solcher Vorgang soll sich für die nachfolgenden Antigen-Antikörperreaktionen lokalisierend auswirken. Die Autoren erklären damit die sympathische Ophthalmie, beziehungsweise die Scharlachglomerulonephritis. Falls auch solche Vorgänge die Entstehung von Myocarditiden bei Verbrennungen begünstigen könnten, so wären sie doch nicht als ausschließliche Eiweißzerfallsfolgen zu werten.

Myocarditiden bei Urämie

Nur wenige Autoren berichten über entzündliche Myocarderkrankungen bei Urämie. Die erste entsprechende Mitteilung stammt von *Lüscher, Solomon-Roberts-Lisa* finden sehr häufig miliare Myocardnekrosen, meist kombiniert mit akuter interstitieller Myocarditis. Besonders hatten von 18 Fällen mit Pyelonephritis 12 eine interstitielle Myocarditis. *Richter-O'Hara, Stone* u. a. erhalten in bezug auf zelluläre Reaktionen negative Resultate. *Goulay* findet unter 34 Fällen nur zwei mit spärlicher zellulärer Infiltration; er ersetzt den Ausdruck „uremic myocarditis“ durch „uremic myocardiopathy“.

Saphir stellt die Fälle der Literatur zusammen. Unter 240 untersuchten Fällen findet er nur drei mit myocarditischen Veränderungen. Bei diesen wurde gleichzeitig eine akute Nephritis beobachtet. Er ist der Ansicht, daß die gleiche Infektion für die Veränderungen beider Organe verantwortlich sei. Zwei weitere Fälle mit chronischer Glomerulonephritis zeigen eine Myocarditis subakuter Natur. *Wuhrmann* berichtet über eine charakteristische urämische Myocarditis bei einem 57 jährigen Alkoholiker mit sekundärer Schrumpfnieren. Auch hier sind wir der Ansicht, daß ein Infekt über die myocarditische Erkrankung den urämischen Zustand verschlimmert haben könnte und daß der Begriff urämische Myocarditis zumindest noch sehr umstritten ist.

Es sei noch erwähnt, daß wir an den sehr zahlreichen Urämietodesfällen, die während eines Jahres zur Beobachtung kamen, nie myocarditische Veränderungen feststellten.

Myocarditis bei Morbus Basedow

Sehr häufig wird die Frage aufgeworfen, ob der Morbus Basedow zu myocarditischen Prozessen disponiere. *Fahr* beschreibt als erster 4 Fälle mit interstitiell angeordneten, mit den Gefäßen in Verbindung stehenden Rundzellinfiltraten. Zwei Fälle sind im Anschluß an Strumektomie aufgetreten, drei davon zeigen zusätzlich einen Status thymolympathicus. *Simmonds* beschreibt in 7 Fällen nur leichte Herzmuskelverfettung, *Christian* herdförmige Degenerationsprozesse, *Mc Eachern* und *Rake* bei 27 Basedow-Todesfällen mäßige perivaskuläre Fibrose und kleine herdförmige Rundzellinfiltrate. *Saphir* erwähnt unter 240 Myocarditisfällen keinen einzigen, der nur infolge eines Morbus Basedow aufgetreten sei. Tierversuche mit Thyroxin bringen ebenfalls widersprechende Resultate (*Hashimoto*, *Takane*, *Heinlein-Dieckhoff*, *H. P. Schulz*).

Wir stellen zusammenfassend fest, daß zahlreiche Autoren bei Basedow geringgradige zelluläre Infiltration und mäßige perivaskuläre Fibrose beschreiben, die sehr wohl als Folge eines krankhaft gesteigerten Eiweißstoffwechsels gedeutet werden könnte. Die bei Basedow beobachtete toxische Lymphocytose (*v. Albertini*), die gesteigerte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, die mit unserem Thema in besonderem Zusammenhang steht, ist hier besonders ausgesprochen und deutet der Protoplasmaaktivierung *Weichhardts* offenbar verwandte Vorgänge an. Die dabei erwähnten Herzmuskelveränderungen wären somit für unsere Fragestellung besonders schöne, nicht durch Infekte komplizierte Beispiele. Kritisch gesehen kann es sich dabei aber nicht um eigentliche Myocarditiden handeln. Der ätiologischen Gliederung kommen wohl *Mc Eachern* und *Rake* am nächsten. Sie sind der Ansicht, daß diese Schäden „by physiologic wear and tear“ verursacht würden.

Myocarditiden bei malignen Tumoren

In letzter Linie sei auf Herzveränderungen bei malignen Tumoren hingewiesen. Der Organismus unterliegt hier offenbar den Einwirkungen toxischer Spaltprodukte. Wir sind somit in der Lage,

die Auswirkungen chronischen endogenen Eiweißzerfalls am Myocard zu studieren.

Wir haben aus diesem Grunde den Herzen Karzinomkranker besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Nicht selten beobachteten wir dabei im Bereiche der Gefäßadventitia gewucherte histiocytäre Zellformen und Fibrocyten, vereinzelte Lymphocyten und Plasmazellen. Bei langdauerndem Siechtum herrscht aber eine auffallende Armut an solchen Zellelementen vor; die Gefäßwandungen sind verdickt, das adventitielle Gewebe hyalin verödet, perivaskuläre kollagene Faserzüge ersetzen gelegentlich auch die angrenzenden Muskelfasern. In keinem Falle stellten wir eine Myocarditis fest, die sich unter Würdigung infektiöser Komplikationen als alleinige Folge endogenen Zerfalls hätte deuten lassen.

Guder und *Eger* finden gleichfalls histiocytäre Wucherungen und perivaskuläre Schwielen, die, mit rheumatischen verglichen, kleiner und weniger zahlreich seien. Beide erwähnen das gehäufte Auftreten frischer verruköser Endocarditiden, meist thrombotische Auflagerungen mit auffallend geringer Neigung zur Organisation. Sie werden als allergisch gedeutet. Uns scheint die geringe Tendenz zu reaktiven Vorgängen am Klappenendocard in einer anderen Richtung zu weisen. Diese Reaktionsarmut entspricht zeitlich gesehen der beobachteten hyalinen Verödung des gefäßadventitiellen Gewebes im Myocard. Die anfängliche Zellproliferation, sowie die am Herzmuskel beobachtete Armut an zellulären Elementen sind für uns eine Folge des chronischen endogenen Zerfalls. Die mesenchymalen Keimlager, die Zellen des RES sind durch dauernde Reizung und resorptive Beanspruchung erschöpft, der Organismus steht am Ende seiner Reaktionsbereitschaft. Er hat die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper damit weitgehend verloren, was aus dem Kleinerwerden der Gammaglobulinzacke hervorgeht (*Wuhrmann* und *Wunderly*). Somit ist er schutzlos den ihn parasitär überwachenden Mikroorganismen, jenen „microbes de sortie qui se réveillent“, der endogenen Infektion, preisgegeben. So ließe sich morphologisch und ätiologisch z. B. das Bild der marantischen Endocarditis beim Karzinomkranken verstehen.

Die Reaktion auf körpereigenen Zerfall ist, wie wir sahen, eine sehr komplexe Reizantwort, die wohl als Entzündung gewertet werden muß. Es liegt aber in der Natur der sich auswirkenden Stoffe, daß die Interpretation im einzelnen Fall größten Schwierigkeiten begegnen kann, dies vor allem, weil wir eine Reihe gleichartiger Vorgänge als Eiweißwirkung kennen, die nicht ohne weiteres als Entzündung gewertet werden dürfen, so die Zellmobilisation in der Darmschleimhaut während der Verdauung, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung u. a. Diese Ähnlichkeit zwischen Verdauung und Entzündung bezieht sich nicht nur auf die auslösenden Reize, nicht nur auf ähnliche humorale Vorgänge, sondern vor allem auch auf das gleiche morphologische Substrat, von dem in allen Fällen die Reizantwort ausgeht. Es handelt sich dabei letzten Endes um jene pluripotenten, mesenchymalen Elemente, um Coelomabkömmlinge phylogenetisch gesehen, deren Verdauungsleistung sich immer höher differenziert hat und die auch beim endogenen Zerfall zur Tätigkeit angeregt, ja oft bis zur Erschöpfung beansprucht werden. Es ist somit nicht erstaunlich, daß bei gesteigertem endogenem Zerfall, je nach dessen Intensität, Dauer und Reaktionslage des Organismus ganz verschiedene Reaktionsstadien der beschriebenen Art auch am Herzmuskel beobachtet werden können. Sie sind aber eigentlich nicht als isolierte Organerkrankung zu werten, sondern vorwiegend Ausdruck einer Systemreaktion und verdienen besonders als Hinweis auf das Reaktionsvermögen des Organismus gewisses Interesse. Die Erwähnung physiologischer Entzündungsprozesse, die fließend ins Pathologische übergehen können, zeigt, daß die nach endogenem Zerfall einsetzende Entzündung wohl eine pathologische Funktion ist, im Körper aber nichts im Wesen Besonderes darstellt, sondern ein physiologisches Paradigma hat. Sie bildet somit Berührungspunkt physiologischen und pathologischen Geschehens. Erst genauere chemische Differenzierung der Eiweißkörper wird eine klare Grenzziehung erlauben und erklären, worin bei ursprünglich nicht individual- oder ortsfremd empfundenen Stoffen die zur Entzündung führende Entfremdung besteht.

Für die Pathologie der entzündlichen Herzmuskelvorgänge scheint uns die endogen bedingte Entzündung eine viel untergeordnetere Rolle zu spielen, als dies vielfach angenommen wird.

Zusammenfassung

Durch fortgesetzte intravenöse Applikation großer Mengen von Schweineserum konnte beim Kaninchen eine interstitielle Myocarditis erzeugt werden. Da artfremdes Eiweiß Verwendung fand, läßt sich die ursprünglich gesuchte toxische Wirkung der Eiweißkörper von hypersensitiven Vorgängen nicht sicher abgrenzen.

Im weiteren werden in diesem Zusammenhang aus der Literatur bekannte Fälle von Myocarditis bei Basedow, Verbrennungen, Urämie und bei malignen Tumoren aufgeführt. Dabei wird die ätiologische Bedeutung des körpereigenen Zerfalls besprochen. Nach unserer Ansicht ist die durch Eigeneiweißzerfall hervorgerufene Myocarditis im Unterschied zu Entzündungen anderer Organe von untergeordneter Bedeutung.

Herrn P.-D. Dr. H. U. Zollinger bin ich für die Überlassung von Thema und Versuchsmaterial, sowie für die freundliche Leitung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

- Abderhalden, E.*, zit. bei *R. Abderhalden*, Schw. Med. Wschr. 30, 671 (1946).
v. Albertini, A., Schw. Med. Wschr. 33, 745 (1932); 13, 305 (1936).
v. Albertini, A., Grumbach, A., Erg. Path. 33, 314 (1937).
Aschoff, L., zit. bei *v. Albertini*.
Auer, J., J. Exp. Med. 32, 427 (1920).
Berner, A., Praxis 41, 672 (1946).
Bieling, zit. Hdb. innere Med. II, S. 452, Springer Berlin 1942.
Brenner, F., Zbl. allg. Path. 65, 97 (1936).
Bruun, E., Virch. Arch. 303, 524 (1939).
Bürger, M., Grauham, zit. bei Weichhardt.
Burky, J. of Allergy 5, 466 (1934).
Busson, B., zit. bei *Weichhardt*.
Christian, H. A., zit. bei *Saphir*.
Cope-Rosenfeld, Ann. Review of Physiology 8, 297 (1946).
Dietrich, W., Virch. Arch. 299, 285 (1937).
Domagk, G., Virch. Arch. 254, 594 (1924).
Eger, W., Zieglers Beiträge 105, 219 (1941).
Ehrlich, Drabkin, Forman, J. Exp. Med. 90, 157 (1949).
Eickhoff, W., Virch. Arch. 301, 264 (1938).
Epstein, E., Virch. Arch. 273, 89 (1929).
Fahr, Th., Zbl. allg. Path. I, 1 (1916).
Fiedler-Schmorl, zit. Hdb. Henke-Lubarsch II, 432, Springer Berlin 1924.
Förster, Hdb. Henke-Lubarsch II, 443, Springer Berlin 1924.
Gloggenießer, Virch. Arch. 312, 64 (1944).
Goulay, B. A., zit. bei *Saphir*.
Guder, zit. bei *Eger*.
Harris-Harris, J. Exp. Med. 90, 149 (1949).
Hashimoto, H., zit. bei *Saphir*.
Haurowitz, F., Kallos, P., Fortschritte der Allergielehre, Karger Basel 1939.
Heinlein, H., Virch. Arch. 299, 667 (1937).
— Zieglers Beitr. 108, 58 (1943).
Heinlein, H., Dieckhoff, I., Virch. Arch. 297, 252 (1936).
Heinlein, H., Muschallik, Klin. Wschr. 25, 873 (1937).
Jelin, W., Virch. Arch. 277, 221 (1930).
Junghans, E., Zieglers Beitr. 92, 467 (1933).

- Kallos, P.*, Fortschritte der Allergielehre, Karger Basel 1939.
Kaufmann, Lehrbuch spez. Path. Anatomie 1931.
Klinge, F., Erg. Path. 27 (1933).
Kyser, J. Lab. and Clin. Med. 32, 379 (1947).
Lüscher, W., Frankf. Ztschr. Path. 2, 293 (1922).
Markoff, N., Deutsch. Arch. Klin. Med. 180, 530 (1937).
Mc Eachern, D., *Rake, G.*, zit. bei *Saphir*.
Mc Keown, J. Path. and Bact. 4, 547 (1947).
Meessen, H., Zieglers Beitr. 102, 191 (1939).
Moore, Proc. of Soc. f. Exp. Biol. and Med. 65, 102 (1947).
Moore-Waugh, J. Exp. Med. 89, 555 (1949).
Nicolle, M., *J. Magrou*, L'oeuvre scientifique de Maurice Nicolle, 1862—1932.
Monographie de l'Institut Pasteur.
Pagel, W., zit. bei *Kallos*.
Pfeiffer, H., Krankheitsforschg. Bd. 1, 407 (1925).
Pirquet, zit. bei *Kallos*.
Rich, A., Bull. J. Hopkins Hosp. 73, 239 (1943).
— Proc. Inst. Med. Chicago 15, 12 (1945).
Richter, A. B., *O'Hara, J. P.*, zit. bei *Saphir*.
Saphir, O., Arch. Path. 32, 1000 (1941); 1, 88 (1942).
Scherf, D., *Boyd, L.*, zit. bei *Saphir*.
Schultz, M. P., Am. J. Path. 14, 651 (1938).
Schwentker-Comploier, J. Exp. Med. 70, 233 (1939).
Seleye, H., Endocrinology 21, 169 (1937).
— Textbook of Endocrinology Montreal 1947.
Siegmund, H., Virchow Arch. 290, 3, (1933).
Simmonds, zit. bei *Fahr*.
Solomon, C., *Roberts, E.*, *Lisa, J.*, Am. J. Path. 18, 729 (1942/2).
Sternberg, C., zit. bei *v. Albertini*.
Stone, W. J., zit. bei *Saphir*.
Takane, K., Virch. Arch. 259, 737 (1926).
Vaubel, E., Zieglers Beitr. 89, 374 (1932).
Virchow, zit. in Hdb. Henke-Lubarsch II, 426, Springer Berlin 1924.
Weichhardt, W., Erg. Hyg. 16, 1 (1934).
Wuhrmann, F., Die akute Myocarditis. Karger Basel 1939.
Wuhrmann, F., *Wunderly, Ch.*, Schw. Med. Wschr. 1/2, 63 (1947).
— Die Bluteiweißkörper des Menschen, Karger Basel 1947.
Zink, K. H., Klin. Wschr. 4, 79 (1940).
Zollinger, H. U., Interstitielle Nephritis, Karger Basel 1945.

Curriculum vitae

Am 14. Dezember 1917 wurde ich in Glarus geboren; ich besuchte in Zollikon die Primarschule, anschließend das Freie Gymnasium in Zürich. Im Frühling 1939 beendigte ich die vorklinischen Semester an der Universität Zürich. Klinischer Unterricht in Lausanne und Zürich. Medizinisches Staatsexamen in Zürich im Juni 1943. Nach mehrjähriger Assistentenzeit am Kantonalen Krankenhaus in Grabs, am Pathologischen Institut in Zürich, an der Medizinischen Klinik und an der Frauenklinik in Zürich beabsichtige ich, demnächst eine Praxis als Landarzt zu eröffnen.

